

THESIS

MUNICH

1967

DIE ABHÄNGIGKEIT STRAHLENTHERAPEUTISCHER ERFOLGE
VON DER ZEITLICHEN DOSISVERTEILUNG

Luitpold } Knauer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus dem Strahlenbiologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. O.Hug

und dem Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und
Röntgenologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.v.Braunbehrens

Die Abhängigkeit strahlentherapeutischer Erfolge von der
zeitlichen Dosisverteilung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Luitpold Knauer
aus
München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.O.HUG
Dekan:	Prof.Dr.M.KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 10.1.1967

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0140

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hug, für die Themenstellung und Betreuung.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr.v.Braunbehrens und seinen Mitarbeitern Prof. Dr.Stieve und Dr.Klemm sowie dem Personal der Klinik für die großzügige Überlassung des Materials und der Hilfe bei der Auswertung.

Inhaltsübersicht

	Seit
I. Historische Entwicklung und gegenwärtiger Stand der fraktionierten Bestrahlung bei der kurativen Behandlung bösartiger Tumoren	1
II. Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der zeitlichen Dosisverteilung	9
1. Problemstellung	9
2. Gesichtspunkte, nach denen das Patientengut ausgewählt wurde	10
3. Beschreibung des Kollektivs	12
4. Auswertung	15
a) Abhängigkeit der Behandlungserfolge von der Gesamtbestrahlungszeit und der Gesamtdosis	15
b) Die kumulierte wirksame Dosis D_{Kum} Ihre Bedeutung Formales zu ihrem Begriff Interpretation und Berechnung	18
c) Heilungserfolge in Abhängigkeit von der kumulierten wirksamen Dosis D_{Kum} Für das gesamte Kollektiv Für die Tumorstadien (T_1Na , T_2Na) Für die einzelnen Tumorgruppen	25
III. Zusammenfassung und Schlußfolgerung	32
IV. Literaturverzeichnis	37

I. Historische Entwicklung und gegenwärtiger Stand der fraktionierten Bestrahlung bei der kurativen Behandlung bösartiger Tumoren

Als 1896 Leopold Freund in Wien zum ersten Mal Röntgenstrahlen zu therapeutischen Zwecken, nämlich zur Epilation eines Naevus pilosus benützte, war er auf Grund der geringeren Leistung der damals üblichen Röntgenröhren gezwungen, die Gesamtdosis auf 11 Tage zu verteilen, d.h. zu fraktionieren. Freund charakterisierte sein Verfahren später als "Bestrahlung mit fortgesetzten Kleindosen bis zum Effekt" und führte es vor allem zur kurativen Behandlung von Hauttumoren ein. Er wandte eine Methode an, die bei der Behandlung bösartiger Geschwülste allgemein üblich geworden ist: die fraktionierte Bestrahlung. Darunter versteht man die Unterteilung der Gesamtdosis in kleinere, in bestimmten Zeitabständen verabfolgte Einzeldosen. Eine biologische Begründung konnte Freund für seine Methode freilich nicht geben, auch wußte er nicht, daß die gleiche Gesamtdosis bei Fraktionierung einen anderen Effekt hat als bei Applikation in einer Sitzung.

Schon Anfang des 20. Jahrhunderts fand Freund in Holzknecht einen entschiedenen Gegner seiner Methode. Holzknecht (1903) hatte erkannt, daß durch Fraktionierung eine Effektminderung eintritt. Er wandte sich deshalb entschieden gegen Freund's "Schwachbestrahlung", der die Strahlenärzte "in Herden folgten". Systematische Untersuchungen über die Effektminderung durch Fraktionierung wurden erst 1918 von Friedrich und Kroenig veröffentlicht. Die Autoren sahen bei Bestrahlung der Haut, daß die in einer Sitzung applizierte Dosis eine "ausgesprochen stärkere biologische Wirkung" hat als eine fraktionierte, gleich große Dosis. Die Folge davon war, daß die fraktionierte Bestrahlung mehr und mehr durch die Einzeitbestrahlung verdrängt wurde. Fast alle Autoren (z.B. Seitz und Wintz, 1920, Holzknecht, 1927) verurteilten die "Urmethode Freund's" und

setzten sich gegen eine "Verzettelung der Dosis" ein. Wintz (1931) erklärte die höhere biologische Wirksamkeit der Einzeitbestrahlung durch eine rasch einsetzende Erholung der Zellen, die den Strahleneffekt bei verteilter Dosis stark abschwächt. Auch andere Gesichtspunkte sprachen dafür, die Dosis in einer Sitzung zu geben: die Kürze der Behandlungsdauer war vom psychologischen und wirtschaftlichen Aspekt für Arzt und Patient günstiger als tägliche Sitzungen, die über Wochen hinweg fortgesetzt werden mußten. Es war deshalb verständlich, daß sich allgemein die Tendenz zur Einzeitbestrahlung durchsetzte, wenn auch schwere Komplikationen von Seiten des gesunden Gewebes in Kauf genommen werden mußten.

Eine neue Diskussion setzte ein, nachdem Regaud 1922 in Experimenten am tierischen Hoden (als "Mausergewebe" mit fortwährender Zellneubildung mit dem Gewebe maligner Tumoren zu vergleichen) feststellte, daß mehrere kleinere Dosen wirksamer sind als eine einzige größere. "Wie mehrere Erhitzungen bei relativ geringerer Temperatur, in gewissen Intervallen wiederholt, gegen sporenbildende Mikroben wirksamer sind als eine einmalige Erhitzung auf höhere Temperatur, so sind auch die Gewebe infolge des den Zellen eigenen Teilungs- und Ruherhythmus empfindlicher gegenüber wiederholten Bestrahlungen mit kleineren Dosen, als gegenüber einer einmaligen Bestrahlung mit einer höheren Dosis." Auch Schwarz (1924, 1925) und Holthusen (1931) bestätigten nach experimentellen Untersuchungen dieses Ergebnis. Sie schlugen deshalb vor, in Anlehnung an Freunds Methode relativ niedrige Dosen täglich zu verabreichen, bis der Effekt (Rückgang des Tumors) eintritt.

Schwarz gelang es auch, die Kluft zwischen den beiden Methoden zu überwinden. Er prägte den Begriff der "höheren Elekktivität" bei fraktionierter Bestrahlung. Er wollte damit sagen, daß die Strahlenreaktion des normalen Gewebes (z.B. der Haut)

durch Fraktionieren der Dosis vermindert, die des malignen Tumors dagegen gesteigert werde. Die als "Verzettelung" angepöranöerte Effektminderung sei für das gesunde Gewebe durchaus erwünscht. Diese Vorstellung wurde durch Experimente von Regaud und Ferroux (1929) unterstützt. Sie fanden am Kaninchenhoden, daß bei einmaliger Applikation einer Dosis, welche Sterilität hervorruft, starke Hautnekrosen auftraten, bei einer Verteilung der Dosis auf 14 Sitzungen in zwei Wochen, die Sterilisationsdosis zwar von 4000 R auf 6000 R stieg, jedoch keine Hautschäden mehr gesetzt wurden. Als erster konnte Coutard (1930) eindeutige klinische Erfolge der fraktionierten Bestrahlung vorweisen: er erreichte bei der Behandlung von Larynxkarzinomen durch Fraktionierung auf 10 bis 25 Tage 28 % Vierjahresheilungen, was weit über dem Durchschnitt der damaligen Erfolge bei Einzeitbestrahlungen lag.

Trotzdem war die Fraktionierung noch längere Zeit hindurch stark umstritten. Wintz versuchte 1931 am Beispiel der Strahlenwirkung auf das Ovar zu beweisen, daß nur die Einzeitbestrahlung "die geringe Differenz zwischen der Radiosensibilität des gesunden Gewebes und der malignen Geschwulst in unveränderter Weise ausnützt". Verteilte Strahlendosen würden, auch bei erhöhter Gesamtdosis, den Krebs nicht zerstören, sondern ihm vielmehr die Möglichkeit zur Erholung geben, da Zellen mit größerer Teilungsgeschwindigkeit (Mausergewebe und Karzinomzellen) die Schäden schneller ausgleichen könnten. Auch Keller (1933) kam auf Grund von Experimenten mit Impftumoren und von klinischen Beobachtungen (an nur 5 Karzinompatientinnen, die ausnahmsweise fraktioniert bestrahlt wurden) zu dem gleichen Schluß.

Dennoch konnte sich in den dreißiger Jahren die fraktionierte Bestrahlung bei der Behandlung maligner Tumoren immer mehr durchsetzen. Holthausen (1933) bestätigte, daß Fraktionierung bei gleichzeitiger Erhöhung der Gesamtdosis das Verhältnis

zwischen Tumorschädigung und Gewebsverträglichkeit (Elektivität) verbessert. Andere Veröffentlichungen aus dieser Zeit (z.B. Borak, 1958) kommen zum gleichen Ergebnis.

Die Fraktionierung wurde zur strahlentherapeutischen Standardmethode, wenn auch noch kein optimaler Fraktionierungsmodus gefunden war und die Angaben über Höhe der Gesamtdosis, Anzahl der Sitzungen und Gesamtdauer der Behandlung bei verschiedenen Tumoren stark variierten.

Noch eine andere prinzipielle Frage mußten die Röntgenologen in den dreißiger Jahren klären: die Frage, ob der einfach fraktionierten eine protrahiert-fraktionierte Bestrahlung vorzuziehen sei. Darunter versteht man eine Fraktionierung, bei der die Einzeldosen mit möglichst kleiner Dosisleistung (also langen Sitzungen) appliziert werden. Regaud und Ferroux verglichen 1929 den Strahleneffekt gleich hoher Radium- und Röntgendosen am Widderhoden. Sie fanden, daß Radiumstrahlen den weit aus größeren Effekt hatten. Da die Verabreichung der gleichen Dosis Radiumstrahlen eine wesentlich längere Behandlungsdauer nötig machte (geringere Dosisleistung), forderten die Autoren auch für die Röntgenbestrahlung Fraktionierung mit kleiner Dosisleistung: die fraktioniert-protrahierte Bestrahlung. Es schien zunächst so, als ob durch diese Methode eine maximale Schonung der Haut und des Tumorbettes erreicht werden könne (Holthusen und Hamann, 1933). Aber die Erfolge rechtfertigten dieses Verfahren mit seiner enormen Mehrbelastung für die Patienten durch die langen Sitzungen nicht. McWhirter, Kirchhoff (1936) und Kebling (1937) sahen keinen Vorteil in der protrahiert-fraktionierten Bestrahlung. 10 Jahre später veröffentlichten Chaoul et al. noch einmal Untersuchungen über diese Methode mit dem Schluß, daß sie keine Verbesserung gegenüber der einfach fraktionierten bringe.

Die wichtigste Frage aber war nach wie vor ungeklärt. Die Ra-

diologen wußten zwar, daß die Einzeitbestrahlung der fraktionierten unterlegen war, daß eine zusätzliche Protrahierung keine Vorteile bot, aber ein günstiger Fraktionierungsmodus mußte erst gefunden werden.

Eine Reihe von Fragen waren zu erforschen:

1. Wie lange sollen die Pausen zwischen den Sitzungen sein?
2. Wie groß müssen die Einzeldosen sein?
3. Wie lange soll die Gesamtzeit der Bestrahlung dauern?
4. Wie mußte, bei verschiedener Gesamtdauer der Behandlung, die Gesamtdosis verändert werden?

Die wissenschaftlichen Auseinandersetzungen um diesen Fragenkomplex reichen weit zurück. Als Experimentierfeld wurde von Anfang an die Haut gewählt, deren Reaktion leicht beobachtet werden kann und so für röntgenologische Versuche besonders geeignet ist.

Zuerst versuchten Schwarz (1924) und Liechti (1929) zu erforschen, welche Pausendauer zwischen den einzelnen Fraktionen notwendig war, um gerade noch diese Verminderung des Strahleneffekts zu erreichen. Schwarz glaubte, dies bei 2, Liechti bei 10 Stunden Pause zu beobachten. Reisner fand 1930, daß die Pausendauer zwischen zwei Fraktionen mindestens 6 Stunden betragen muß, um bei gleicher Gesamtdosis einen deutlich geringeren Effekt zu erzeugen. Ein weiteres wichtiges Ergebnis seiner Versuche war die Erkenntnis, daß bei Verlängerung der Pausendauer über mehr als 12 Stunden die Reaktionsstärke nicht mehr abnahm. Das würde bedeuten, daß Fraktionierungen mit nicht mindestens einer Sitzung täglich den Fraktionierungseffekt nicht mehr ausnützen. MacComb und Quimby bestätigten 1936 Reisners Ergebnisse. Auch heute ist man im allgemeinen dieser Ansicht (Du Mesnil de Rochemont, 1958).

Eine andere wichtige Frage war, inwieweit sich, bei gleichblei-

bender Dosis und Behandlungszeit, eine Änderung der Einzeldosis auf den Strahleneffekt auswirkt. Reisner (1930) glaubte, daß bei größeren Einzeldosen der Hauteffekt stärker sei. Holthusen (1933) war der gleichen Ansicht, während MacComb und Quimby (1936) fanden, daß die Höhe der Einzeldosen eine untergeordnete Rolle spielt. Auch Strandqvist (1944) sagt später, daß bei Fraktionierung mit gleicher Gesamtdosis und Zeit die Höhe der Einzeldosen unwesentlich sei. Die Auseinandersetzungen auf diesem Gebiet reichen bis in die jüngste Zeit. Neuere Arbeiten (s.u.) scheinen die alten Ansichten Reisners und Holthusens wieder zu bestätigen. Dennoch sind in der Praxis tägliche (5- oder 6-mal wöchentliche) Fraktionierungen üblich geworden.

Größere systematische Untersuchungen über die Höhe der effektiv-äquivalenten Gesamtdosis bei verschiedener Fraktionierung mit täglichen Sitzungen stammen von Strandqvist (1944). Er betrachtete 280 Fälle von Haut- und Lippenkarzinomen, bei denen die Dosen verschiedenartig fraktioniert (1 bis 45 Tage) wurden. An Hand von Heilungs- und Rezidivhäufigkeit stellte der Autor ein Fraktionierungsdiagramm auf, aus dem diejenigen Röntgendosen abzulesen sind, die bei verschiedener Fraktionierung den gleichen kurativen Effekt auf Karzinome haben, also äquivalent sind. Werden diese Äquivalent- oder Isoeffektdosen in einem Koordinatensystem dargestellt, in dem sowohl Ordinaten- (Dosis) als auch Abszissenwerte (Tage der Fraktionierung) logarithmisch aufgetragen sind, ergibt sich nach Strandqvist für das Hautkarzinom eine Gerade mit einer Steigung (Winkelkoeffizient) von $n = 0,22$. Diese Darstellung wird als Strandqvistschema bezeichnet, aus dem für jede beliebige Fraktionierung ein Fraktionierungsfaktor ermittelt werden kann. Strandqvists Versuch, klinisch-experimentell Äquivalentdosen zu finden, ermöglichte systematische Studien über einen optimalen Fraktionierungsmodus. In der Folge wurden von vielen Au-

toren für verschiedene Tumoren solche Isoeffektdosenkurven aufgestellt (z.B. Witte, 1943, Cohen, 1949 und 1952, Friedman und Pearlman, 1955, Andrews und Moody, 1956, Du Sault, 1956, Andrews, 1957, Janker und Roßmann, 1958, De Moor et al, 1961, Fowler, 1965). Das Strandqvistschema brachte eine gewisse Ordnung in die klinisch-empirischen Daten des Zeitfaktors. Aus ihm lassen sich auch Anhaltspunkte für einen optimalen Fraktionierungsmodus gewinnen. Das soll an Hand einer Arbeit von Andrews (1957) erläutert werden. Der Autor fand für die Erzeugung eines Hauterythems eine Einzeitdosis von 1500 R, für die Heilung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut eine Einzeitdosis von 2750 R. Demnach kann man also in einer Sitzung das Karzinom nicht zerstören, ohne gleichzeitig ein Hauterythem zu setzen. Andrews gibt für die Erythemäquivalentdosengerade eine Steigerung von $n = 0,32$ an. Diese Gerade ist also steiler als die für Hautkarzinome ($n = 0,22$). Daraus folgt, daß durch Bestrahlung mit längerer zeitlicher Fraktionierung der Tumor gegenüber der Haut mehr geschädigt wird; es müßte also möglich sein, in einen Fraktionierungsbereich zu kommen, in dem der Tumor zerstört wird, ohne daß dabei ein Hauterythem auftritt.

Die Konsequenz dieser Erkenntnis waren Versuche mit extrem langfristig fraktionierten Bestrahlungen. So bestrahlte Zuppinger (1949) Larynxkarzinome zweimal täglich über 60 bis 100 Tage mit einer Gesamtdosis von 8000 bis 12000 R. Er hatte zwar gute Früh-, aber schlechte Spätergebnisse verglichen mit der normal fraktionierten Methode. Auch Andrews, Rubin und Swain (1958) sahen bei der Behandlung von Larynxtumoren durch extrem langzeitige fraktionierte Bestrahlung (80 bis 100 Tage, tägliche Sitzungen, 8000 bis 10000 R Gesamtdosis) keine besseren Heilungserfolge. Später verglich Andrews (1965) die extrem langzeitige Fraktionierung bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Haut (100 Tage, 43 Sitzungen, 9000 R Gesamtdosis) mit den Ergebnissen anderer Autoren (30 Fraktionen in

40 - 45 Tagen, 6000 R Gesamtdosis) und fand keinen Unterschied im Erfolg. Es zeigte sich also, daß die Vorstellung, durch extrem langzeitige Fraktionierung die Elektivität zwischen Tumor und gesundem Gewebe noch mehr ausnützen zu können, falsch war.

Eine andere Modifikation der Fraktionierung ist in jüngerer Zeit wieder diskutiert worden: die Bestrahlung mit größeren Einzeldosen und längerer Pausendauer. Den Vorstellungen von MacComb und Quimby (1936) und von Strandqvist (1944) folgend, ging man in der Praxis dazu über, täglich zu bestrahlen, Sonntag und meistens auch Samstag ausgenommen. Bei gleichbleibender Gesamtdosis und Behandlungszeit scheint die 24-stündige Pause zwischen den einzelnen Sitzungen am günstigsten zu sein, da durch größere Pausendauer einerseits keine wesentliche Herabsetzung der Reaktion im gesunden Gewebe erreicht wird, andererseits aber die Möglichkeit einer Erholung des Tumors gegeben ist (Kepp und Seyfarth, 1947). Außerdem glaubte man, daß bei gleichbleibender Gesamtdosis und Zeit für beliebige Fraktionierungen die gleiche Reaktion des Tumors oder Normalgewebes eintritt (Strandqvist, 1944). Neuere Arbeiten sprechen jedoch dagegen und scheinen die alten Vorstellungen Reisners (1932) und Holthusens (1933) wieder zu bestätigen: Barth et al (1959) beobachteten an Impftumoren der Maus die besten Erfolge bei einer Pausendauer von 48 Stunden zwischen den einzelnen Sitzungen (zweitägige Fraktionierung). Auch an klinischem Material konnte dies bestätigt werden. Schon 1950 hielten Sambrook et al zweimal wöchentlich Fraktionen bei der Strahlenbehandlung des Brustkrebses für besonders günstig. 1951 verglich Berven seine Resultate bei der Behandlung des Mammakarzinoms (6000 R in 15 Fraktionen in 60 Tagen) mit denen von Lenz und Kaae (6000 R in 60 Fraktionen in 60 Tagen). Berven glaubte, durch seine Fraktionierung bedeutend bessere Ergebnisse zu erreichen als mit der Methode von Lenz und Kaae. Fleming und Wiernik (1963) reduzierten sowohl bei Haut- als auch bei Brust-

krebs die üblichen 5 Sitzungen auf 3, da sie hier bei gleicher Gesamtzeit und trotz entsprechender Reduktion der Gesamtdosis (für Mammakarzinom 3600 statt 4500 R, 12 statt 20 Sitzungen in 28 Tagen) gleich gute Ergebnisse finden. Diese Modifikation der Fraktionierung hat sich aber in der Praxis nicht durchsetzen können. Nur bei der Hochvolttherapie wird sie heute teilweise erprobt, weil hier höhere Einzeldosen besser vertragen werden. Es wird in den allermeisten Fällen zur kurativen Behandlung bösartiger Neubildungen die "langzeitig fraktionierte Bestrahlung" (Zuppinger in Hug, Kellerer und Zuppinger: Der Zeitfaktor) über 4 bis 6 Wochen mit 5 oder 6 Sitzungen pro Woche durchgeführt.

II. Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der zeitlichen Dosisverteilung

1. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch dar, an Hand eines möglichst einheitlichen Patientengutes aus dem Institut für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München (Rieder-Institut) die Frage nach der günstigsten Fraktionierung bei der kurativen Behandlung maligner Tumoren zu untersuchen. Die ärztliche Ethik verbietet es selbstverständlich, Patienten mit Tumorerkrankungen aus experimentellen Gründen anders zu behandeln als nach der Behandlungsmethode, die zur Zeit als optimal angesehen wird. Dies ist heute im allgemeinen die langzeitig fraktionierte Bestrahlung (s.o.). Innerhalb dieser Methode kommen aber immer wieder Abweichungen vom optimal geltenden Schema vor (z.B. aus technischen Gründen, Nichterscheinen des Patienten, Änderung der Einzeldosis usw.), die es ermöglichen, rückblickend die Frage nach der Abhängigkeit des Behandlungserfolges von einzelnen Faktoren zu überprüfen. Es soll hier vor allem der Einfluß zeitli-

cher Unterbrechungen der Bestrahlungen auf den Heilungserfolg untersucht werden: Besteht überhaupt ein Zusammenhang zwischen beiden Größen? Kann durch eine Korrektur der Gesamtdosis bei Bestrahlung mit längeren Pausen der gleiche Erfolg erreicht werden wie bei zeitlich nicht unterbrochener Behandlung? Wie groß muß diese Korrektur sein?

2. Gesichtspunkte, nach denen das Patientengut ausgewählt wurde

Um die Einheitlichkeit des ausgewerteten Patientenkollektivs zu gewährleisten, wurden folgende Maßstäbe bei der Auswahl angelegt:

a) Alle Patienten wurden im gleichen Institut behandelt und nachuntersucht. Die Kranken waren außerhalb des Instituts nur (teilweise) operativ vorbehandelt worden. Es wurden ausschließlich Patienten mit Primärtumoren beurteilt, die in den Jahren 1960 bis einschließlich 1963 bestrahlt wurden.

b) Alle Diagnosen stützen sich auf histologische Untersuchung eines "zur Beurteilung genügend großen Gewebematerials" (Probeexzision oder Operationsmaterial).

c) Nur eindeutig als bösartig beurteilte Geschwülste wurden ausgewählt.

d) In die Auswertung wurden nur einbezogen die Tumorstadien T_1Na und T_2Na (internat. Kopenhagen 1953), bezogen auf den Zustand vor der Behandlung. T_1 bedeutet: "Tumor streng auf den Entstehungsort begrenzt und relativ klein", T_2 : "Tumor auf den Entstehungsort begrenzt, aber ziemlich groß, oder den Entstehungsort bereits überschreitend." Na heißt jeweils, daß "Lymphknoten nicht tastbar" sind, also Metastasierung oder Verdacht auf Metastasen ausgeschlossen werden darf. Fortgeschrittenere

Tumorstadien (T_3 , T_4) und Fälle, bei denen Verdacht auf Metastasen bestand (Nb) oder Fernmetastasen nachgewiesen waren (M), wurden nicht in die Arbeit aufgenommen, da einerseits natürlich die Prognose viel schlechter, andererseits die Beurteilung des Behandlungserfolges unsicherer ist.

e) Die Fälle wurden aus Tumorgruppen ausgesucht, die gut zugänglich bzw. beurteilbar sind und damit die rasche, sichere Diagnose eines Rezidivs erlauben, bei deren Behandlung die Herddosis und Gesamtbestrahlungszeit variiert wurden und deren Prognose relativ günstig ist. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die Diagnosegruppen, denen die Fälle entnommen wurden.

Internat. Nr.	Nähere Bezeichnung der Tumorlokalisation
141	B.N. der Zunge
143	B.N. des Mundbodens
144	B.N. anderer Mundteile
145	B.N. des Rachenrings
146	B.N. des Nasenrachenraums
147	B.N. des Hypopharynx
161	B.N. des Kehlkopfes
170	B.N. der Brustdrüse
181	B.N. der Blase
150	B.N. der Speiseröhre
154	B.N. des Rektums
160	B.N. der Nasennebenhöhlen
191	B.N. der Haut
196	B.N. der Knochen
197	B.N. des Bindegewebes

Tab. 1: Internat. Nr. und nähere Bezeichnung der Tumorlokalisation der für diese Arbeit ausgesuchten Fälle;
B.N. bedeutet bösartige Neubildung

f) Es wurde darauf geachtet, daß die Strahlenbehandlung einheitlich war: alle Patienten wurden an der Megavoltanlage bestrahlt. Das Rieder-Institut verfügt über eine Telecurieanlage

und ein Betatron. Hinsichtlich des kurativen Erfolges scheint der Unterschied in der Strahlungsenergie beider Systeme keine Rolle zu spielen, er konnte deshalb vernachlässigt werden. Die auf den Tumor applizierte Herddosis beträgt bei den ausgewählten Fällen meist 6000 R, immer jedoch über 4000 R. Diese Grenze wurde deshalb gewählt, weil Dosen, die weniger als $\frac{2}{3}$ der üblichen Herddosis betragen (im allgemeinen werden 6000 R als optimale Herddosis betrachtet), nicht mehr als kurativ anzusehen sind.

Wurde die Bestrahlung unterbrochen, so durfte die Ursache der Unterbrechung nicht in direktem Zusammenhang mit dem Tumorleiden stehen, da von vornherein für diese Fälle eine schlechtere Heilungstendenz zu erwarten ist. Es wurden die Patienten ausgesucht, bei denen die Bestrahlung ausschließlich am Wochenende (meist Samstag und Sonntag, in wenigen Fällen nur Sonntag) unterbrochen wurde, weiter Patienten, bei denen wegen Defekt an der Bestrahlungsapparatur, Feiertagen, Urlaub, anderer Krankheiten, vorübergehende Weigerung des Patienten, sich bestrahlen zu lassen und Strahlenkomplikationen eine Unterbrechung nicht zu vermeiden war.

g) Die Patienten wurden mindestens ein Jahr lang am Rieder-Institut nachuntersucht und beurteilt, der größere Teil (117 von 150 Fällen) zwei Jahre und länger. Falls ein Rezidiv diagnostiziert wurde, konnten wiederum nur Fälle mit histologischer Sicherung der Diagnose berücksichtigt werden.

3. Beschreibung des Kollektivs

Aus den Krankengeschichten der über 3000 Patienten, die in den Jahren 1960 bis einschließlich 1963 im Rieder-Institut bestrahlt wurden, konnten nur 150 Fälle ausgewählt werden, die den oben aufgeführten Bedingungen entsprachen und so ein relativ einheitliches Kollektiv bilden. Die geringe Zahl dieser auswert-

baren Fälle hat verschiedene Gründe. Zum Teil wurde, besonders im Jahr 1960, noch konventionell bestrahlt. Auch Bestrahlungen, bei denen konventionelle Bestrahlung mit Megavolttherapie kombiniert wurde, können hier nicht ausgewertet werden. Der größte Teil aller Patienten gehörte den Tumorstadien T₃, T₄, Nb, M (Erklärung siehe Seite 11) oder anderen Diagnosegruppen an. Eine histologische Diagnose war nicht in allen Fällen möglich, oft konnte der maligne Charakter der Geschwulst nicht eindeutig histologisch bestätigt werden. Schließlich erschienen nicht alle Patienten zu den vorgeschlagenen Untersuchungsterminen.

Die ausgesuchten 150 Fälle verteilen sich in folgender Weise auf die einzelnen Diagnosegruppen:

Int.Nr.	Zahl der Fälle	T ₁ Na	T ₂ Na	Gruppenbezeichnung
141	10	3	7	Tumoren des Mundbereichs Gesamtzahl: 31
143	4	1	3	
144	8	5	3	
145	5	2	3	
146	1	-	1	
147	3	1	2	
161	28	18	10	Tumoren des Kehlkopfes
170	39	20	19	Tumoren der Brustdrüse
181	31	5	26	Tumoren der Blase
150	3	-	3	Sonstige Tumoren Gesamtzahl: 21
154	3	1	2	
160	2	-	2	
191	5	5	-	
196	4	1	3	
197	4	3	1	

Tab. 2: Verteilung der Fälle auf die Diagnosegruppen (Internat. Nr.) und Einteilung in Untergruppen (Gruppenbezeichnung)

Die Diagnosegruppen wurden bei der Auswertung in 5 Untergruppen unterteilt, die wiederum je ein möglichst einheitliches Kollektiv erfassen sollen. Die erste Gruppe "Tumoren des Mundbereichs" umfaßt 6 Diagnosenummern, die Tumoren des Kehlkopfes, der Brustdrüse und der Blase werden als eigene Gruppen geführt. Ein letztes Kollektiv, das die übrigen 6 Diagnosenummern zusammenfaßt, soll als Gruppe der "Sonstigen Tumoren" bezeichnet werden. Die Ergebnisse, die an Hand dieser letzten Gruppe gewonnen werden, sind von vornherein kritisch zu betrachten, da mit Ausnahme der gleichen Vorbedingungen (siehe Seite 11) keine Einheitlichkeit vorliegt.

Bevor die Auswertung der Fälle dargestellt wird, soll zunächst ein Überblick über die Fraktionierungsmethoden bei den einzelnen Tumorgruppen gegeben werden. Prinzipiell wird eine Gesamtherddosis von 6000 R als tumorkurativ angesehen: von den 150 Fällen wurden 74 mit dieser Dosis bestrahlt.

Bei den Tumoren des Mundbereiches wird normalerweise in einer Sitzung eine Herddosis von 150 R appliziert. Das bedeutet, daß für 6000 R Gesamtdosis 40 Sitzungen notwendig sind. Da es sich bei dem hier bearbeiteten Kollektiv fast ausnahmslos um ambulante Patienten handelt, die an Samstagen und Sonntagen nicht bestrahlt werden, muß die Gesamtbestrahlungszeit mindestens 54 Tage betragen, wenn die Bestrahlung an einem Montag beginnt und an einem Freitag beendet wird. Die durchschnittliche Herddosis der 31 Tumoren des Mundbereiches beträgt 6029 R, die Gesamtbestrahlungszeit schwankt zwischen 38 und 118 Tagen und beträgt im Durchschnitt 54 Tage.

Bei den Kehlkopftumoren wird die Herddosis von 6000 R in 30 Sitzungen mit je 200 R erreicht. Diese Dosis kann in einer Bestrahlungszeit von mindestens 40 Tagen gegeben werden (bei Beginn an einem Montag, letzte Bestrahlung an einem Freitag). Die durchschnittliche Herddosis ist bei den 28 Fällen dieser

Tumorgruppe 6106 R, die Gesamtbestrahlungszeit ist zwischen 38 und 74, durchschnittlich 51 Tage groß.

Die Tumoren der Brustdrüse werden normalerweise in 20 Sitzungen mit je 300 R bestrahlt. Die niedrigste Bestrahlungszeit ist demnach zur Applikation von 6000 R 26 Tage. Die Herddosis beträgt bei den 39 Fällen im Durchschnitt 6014 R, die Bestrahlungszeit liegt zwischen 26 und 70 Tagen, durchschnittlich 35 Tage.

Bei der Bestrahlung der Blasen Tumoren ist die maximale tägliche Herddosis normalerweise 200, in seltenen Fällen 300 R. Das erfordert Mindestbestrahlungszeiten von 40 bzw. 26 Tagen. Die durchschnittliche Herddosis ist bei den 31 Fällen 5684 R, die Gesamtbestrahlungszeit schwankt zwischen 39 und 76 Tagen, sie ist im Durchschnitt 48 Tage.

Für die Strahlentherapie der letzten Gruppe, der "Sonstigen Tumoren", kann es natürlich keine feste Regel geben. Die durchschnittliche Herddosis beträgt hier 5956 R, die Gesamtbestrahlungszeit ist im niedrigsten Fall 33, im höchsten Fall 74 Tage lang, im Durchschnitt beträgt sie 48 Tage.

4. Auswertung

a) Abhängigkeit der Behandlungserfolge von der Gesamtbestrahlungszeit und der Gesamtdosis

Wenden wir uns nun der Frage zu, ob der Behandlungserfolg bzw. die Rezidivhäufigkeit von der zeitlichen Dosisverteilung abhängig ist.

Betrachten wir zunächst die Beziehung der Rezidivhäufigkeit zur gesamten Länge der Bestrahlungszeit, ohne dabei die Herddosis zu berücksichtigen, so scheint mit steigender Gesamtbestrah-

lungszeit die Rezidivhäufigkeit zuzunehmen. Abb. 1 gibt die Verteilung von Erfolgen und Rezidiven in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungszeit wieder (zur besseren Übersicht wurde die Gesamtbestrahlungszeit in 7 Gruppen unterteilt).

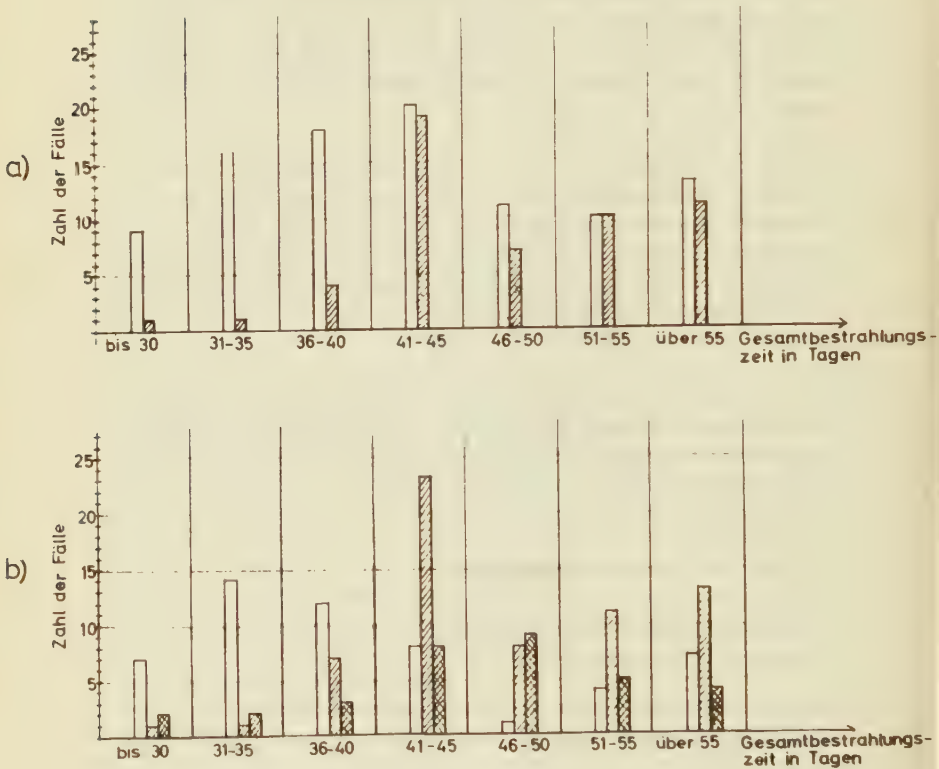


Abb. 1: Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von der Gesamtbestrahlungszeit a) nach einjähriger, b) nach zweijähriger Beobachtungszeit; die Ordinate bezeichnet die Zahl der Fälle; die weiße Säule bedeutet rezidivfrei, die schrägschraffierte Säule bezeichnet die Rezidive und die gekreuztschraffierte Säule die Fälle, die im 2. Jahr nicht mehr beobachtet wurden

Sowohl nach einjähriger (Abb. 1 a) als auch nach zweijähriger Beobachtungszeit (Abb. 1 b) gehen die Behandlungserfolge mit steigender Gesamtbestrahlungszeit zurück.

Diese Abhängigkeit hat an sich nur geringe Aussagekraft, da die Gesamtdosis, die natürlich Einfluß auf die Erfolgsquote haben muß, nicht berücksichtigt wurde. Es ist zu erwarten, daß mit steigender Herddosis die Rezidivhäufigkeit abnimmt. Tab. 3 gibt einen Überblick über das Verhältnis Erfolge zu Rezidiven in Abhängigkeit von der Herddosis.

Herddosis	< 6000 R	6000 R	> 6000 R
1-jährige Beobachtungszeit	19ø:19+	58ø:16+	20ø:18+
2-jährige Beobachtungszeit	8ø:23+(7)	30ø:22+(22)	15ø:19+(4)

Tab.3: Verhältnis der Erfolge (ø) zu den Rezidiven (+) in Abhängigkeit von der Herddosis nach ein- bzw. zweijähriger Beobachtungszeit. Die in Klammern geschriebenen Zahlen geben die im zweiten Jahr nicht mehr beobachteten Fälle an.

Die Tabelle zeigt ein Resultat, das nicht dem erwarteten entspricht. Die Erfolge sind bei der Herddosis von 6000 R am größten, bei Werten über 6000 R relativ schlechter und bei Herddosen unter 6000 R am schlechtesten.

Aus den beiden Darstellungen, der Erfolgsabhängigkeit von der Gesamtbestrahlungszeit und der Herddosis geht hervor, daß beide Größen nicht unabhängig voneinander betrachtet werden dürfen, wenn auf den Erfolg geschlossen werden soll. Es ist zu erwarten, daß beide Größen Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit haben.

b) Die kumulierte wirksame Dosis D_{Kum}

Für Untersuchungen über die Abhängigkeit des Bestrahlungserfolges von der zeitlichen Dosisverteilung hat sich im allgemeinen das Strandqvistschema durchgesetzt. Auch in dieser Arbeit wird dieses Schema übernommen, dennoch scheint es zunächst einmal sinnvoll, unabhängig von den bestehenden Modellvorstellungen den Zusammenhang zwischen Gesamtbestrahlungszeit und Herddosis einerseits und Rezidivhäufigkeit andererseits zu betrachten. Dieser Zusammenhang soll in einem Diagramm (Abb. 2) dargestellt werden.

Herddosis (R)

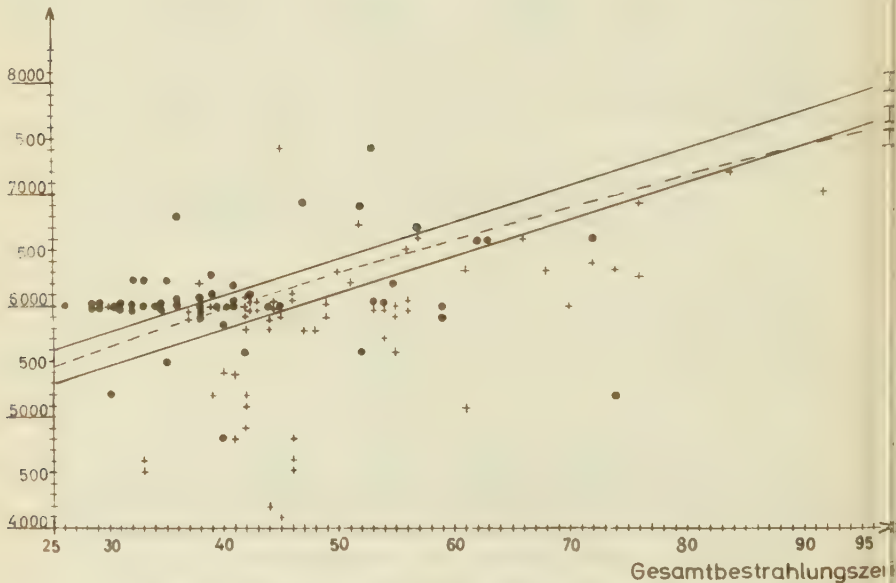


Abb. 2: Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von Herddosis und Gesamtbestrahlungszeit. Beobachtungszeit 2 Jahre. Die Rezidive sind als Kreuze, die rezidivfreien Fälle als Kreise gezeichnet. Gesamtverhältnis: 53♂ : 64+.
 Über der Geraden I: 28 ♂ : 4 +
 Unter der Geraden II: 12 ♂ : 42 +
 Zwischen beiden Geraden: 13 ♂ : 18 +
 Kurve III: Strandqvist-Kurve

In dem Diagramm sind alle Fälle, und zwar sowohl T_1Na als auch T_2Na nach zweijähriger Beobachtungszeit eingetragen. Es ist deutlich zu erkennen, daß im Bereich mit hohen Herddosen und kurzer Bestrahlungszeit die rezidivfreien, im Bereich niedriger Herddosen und langer Bestrahlungszeit die rezidivierenden Fälle gehäuft auftreten. Konstruiert man eine Gerade, die mit möglichst geringer Vermengung Erfolge von den Rezidiven trennt, so ergibt sich eine ansteigende Gerade. Es wurden zwei solche Parallelen eingezeichnet. Über der Geraden I liegen 28 Erfolge und 4 Rezidive, darunter 25 Erfolge und 60 Rezidive. Über der Geraden II liegen 41 Erfolge und 24 Rezidive, darunter 12 Erfolge gegenüber 42 Rezidiven. Im Bereich zwischen beiden Geraden ist das Verhältnis Erfolge zu Rezidiven $136 : 18+$.

Diese Beobachtung zeigt eine auffallende Übereinstimmung mit den von Strandqvist aufgestellten Kurven für Hautkarzinome. Zur Demonstration dieser Übereinstimmung wurde in das Diagramm die Strandqvistkurve (III) eingezeichnet. Diese flach verlaufende Kurve ist im doppelt logarithmierten Koordinatensystem eine Gerade mit einer Steigung (Winkelkoeffizient) von $n = 0,22$. Strandqvist hatte 1944 ein Schema entwickelt (siehe auch Einleitung Seite 6), wonach für jede Fraktionierung bei täglicher Bestrahlung eine äquivalente Einzeitdosis ermittelt werden kann. Diese Dosis, auch kumulierte wirksame Dosis oder effektive Dosis genannt, hätte bei Applikation in einer Sitzung den gleichen Effekt bezüglich des Tumors wie die fraktionierte Dosis. Strandqvist fand diese Größe, indem er zunächst die Erfolge und Rezidive bei verschiedenen fraktionierten Bestrahlungen von Hautkarzinomen in einem der Abb. 2 entsprechenden Diagramm aufzeichnete und eine Kurve mit der geringsten Vermengung konstruierte. Wie erwähnt, stellte sich diese Kurve im doppelt logarithmierten System als Gerade dar, bei deren Verlängerung gegen 0 (d.h. Einzeitbestrahlung) die äquivalente Einzeitdosis ermittelt werden kann, die für alle

Punkte auf dieser Geraden gilt. Eine höhere effektive Dosis läßt weniger, eine niedrigere mehr Rezidive erwarten. Natürlich kann für jede Fraktionierung, die außerhalb dieser Geraden mit der geringsten Vermengung liegt, eine effektive Dosis ermittelt werden, indem man eine Parallele zu dieser Geraden zeichnet und aus dem Schnittpunkt mit der Ordinate die Höhe der äquivalenten Einzeitdosis abliest.

Geht man umgekehrt vor und konstruiert in einem Zeit-Dosisdiagramm eine Kurve, die der Strandqvistkurve entspricht, so ist zu erwarten, daß sie oder eine Parallele für beliebige Fraktionierungen die Kurve mit der geringsten Vermengung von Rezidiven und Erfolgen darstellt. Daß dies tatsächlich der Fall ist, zumindest in dem zeitlichen Bereich, in dem die hier bearbeiteten Fälle liegen, beweist Abb. 2. Daraus kann geschlossen werden, daß der kurative Erfolg einer Bestrahlung von der Höhe der ihr zugeordneten äquivalenten Einzeitdosis abhängig ist. Die kumulierte wirksame Dosis müßte also größere Aussagekraft bezüglich der Heilungs- bzw. Rezidivhäufigkeit besitzen als die Gesamtdosis oder Bestrahlungszeit allein. Ob dies tatsächlich der Fall ist, wird im folgenden untersucht.

Formales zum Begriff der wirksamen kumulierten Dosis:

Zunächst werden die theoretischen Überlegungen besprochen, die der kumulierten wirksamen Dosis zugrunde liegen. Ich folge dabei mathematischen Ableitungen von Hug und Kellerer (siehe auch O.Hug: "Strahlenbiologische Beiträge zum Problem des Zeitfaktors in der Therapie". 11. Int.Kongreß für Radiologie, Rom 1965). Nachdem man schon früh erkannt hatte, daß bei ausgedehnterer zeitlicher Verteilung der Dosis ein geringerer biologischer Effekt erreicht wurde ("Verzettelung der Dosis"), versuchte Strandqvist zu ermitteln, wie dieser Wirkungsverlust von der Zeit abhängig sei. Er erkannte, daß sich das Gewebe nach der Bestrahlung offenbar erholt. Es bleibt von einer gegebenen Dosis nach einer bestimmten Zeit nur noch ein Teil

wirksam, die sogenannte Residualdosis, die mit zunehmender Zeit immer kleiner wird. Strandqvist suchte für seine experimentell gefundene Erholungskurve einen mathematischen Ausdruck und kam für die Abhängigkeit der Erholung ($\Phi(t)$ = "Erholungsfunktion") von der Zeit t (in Tagen) zu einer Potenzfunktion in t :

$$\Phi(t) = c \cdot t^{-K} \quad (I)$$

Diese Funktion stellt allerdings nur eine Approximation an die experimentell ermittelte Kurve dar und kann deshalb nur in einem Bereich von $t > ld$ gelten. Für den Verlauf bei $t < ld$ gibt die Formel falsche Werte an.

Von einer Dosis D , zur Zeit $t = 0$ gegeben, bleibt nach der Zeit t nur noch ein Teil übrig, die Residualdosis D_R , die bei Gültigkeit der Erholungsfunktion $\Phi(t)$ den Wert $D_R = D \cdot \Phi(t)$ (II) hat.

Vereinfachend wurde angenommen, daß die Form der Erholungskurve unabhängig von der Dosishöhe sei. Im allgemeinen nennt man diesen Ansatz deshalb "lineares Modell". (Nebenbei sei hier erwähnt, daß es eine andere Form des linearen Modells gibt, bei der die Erholungsfunktion $\Phi(t)$ eine Exponentialfunktion ist: $\Phi(t) = e^{-\beta \cdot t}$, den sogenannten Blair-Ansatz in seiner einfachsten Form; will man einen realistischen Ansatz, so berücksichtigt man dazu noch eine irreversible Komponente. Dieser Ansatz bietet zwar verschiedene Vorzüge gegenüber dem anderen Modell, trotzdem hat sich bei klinischen Zeit-Dosisuntersuchungen aus rein historischen Gründen das Strandqvist-schema durchgesetzt).

Versuchen wir nun, eine Formel für die "Kumulationsfunktion" $\Sigma(T)$ zu finden, d.h. für die Dosiskumulation, die durch die einsetzende Erholung natürlich nicht vollständig ist, so kann

diese Funktion als Integral der Erholungsfunktion dargestellt werden. Für die Annahme, es handle sich um kontinuierliche Bestrahlung, gilt:

$$\sum_{(T)} = \int_0^T \dot{D}t \cdot dt = c_1 \cdot \int_0^T t^{-K} \cdot dt = c_2 \cdot t^{1-K} \quad (\text{III})$$

Das bedeutet, daß mit zunehmender Zeit die absolute kumulierte Dosis zwar zunimmt, durch die einsetzende Erholung dieser Zuwachs aber ständig kleiner wird. Da es sich bei fraktionierter Bestrahlung nicht um ein kontinuierliches t handelt (bei täglichen Fraktionen gilt $t = 1; 2; 3; 4$ usw.), sondern um ein diskretes Argument t , nämlich die Zahl der Bestrahlungstage, tritt für die Erholungsfunktion anstelle der Ableitung der Kumulationsfunktion (Kumulationsfunktion ist das Integral der Erholungsfunktion!) die Differenz einander folgender Funktionswerte:

$$\dot{D}(t) = (t + 1)^{1-K} - t^{1-K} \quad (\text{IV})$$

$\dot{D}_t$ ist also der noch wirksame Bruchteil einer Dosis, wobei t die Zahl der Tage nach Applikation der Dosis bedeutet ($t = 0$ bezeichnet den Tag, an dem die Dosis appliziert wurde, $t = 1$ den ersten Tag nach Applikation der Dosis usw.). Strandqvist fand experimentell den Wert $K = 0,22$ (Strandqvist bezeichnet den Wert mit dem Buchstaben n). Dieser Wert wurde im allgemeinen bestätigt und wird auch hier übernommen. Vereinfachend wurde angenommen, daß dieser Wert für alle hier beurteilten Tumorguppen gilt. Setzen wir $n = 0,22$ in Formel IV ein, so ergibt sich:

$$\dot{D}(t) = (t + 1)^{0,78} - t^{0,78}$$

Für die Residualdosis D_R , einer zur Zeit 0 gegebenen Dosis D

gilt also nach t Tagen (II):

$$D_R = D \cdot \left[(t + 1)^{0,78} - t^{0,78} \right]$$

Das heißt, am Tag t nach Applikation der Dosis D ist die Residualdosis D_R noch wirksam. Wollen wir bei längerer Fraktionierung die gesamte kumulierte wirksame Dosis D_{Kum} (oder, was das gleiche bedeutet: die äquivalente Einzeldosis) berechnen, so müssen alle Residualdosen der einzelnen Fraktionen summiert werden. Bei täglichen Bestrahlungen gilt dann für die am t-ten Tag nach Beginn der Bestrahlung wirksame Dosis:

$$\sum D_R = D_{\text{Kum}} = D_1 \cdot \mathcal{F}(t) + D_2 \cdot \mathcal{F}(t) + D_3 \cdot \mathcal{F}(t) + \dots + D_{t-1} \cdot \mathcal{F}(t) + D_t \cdot \mathcal{F}(t) = \sum D \cdot \mathcal{F}(t) \quad (V)$$

(D_1 ist die am ersten Tag applizierte Einzeldosis, D_2 die des zweiten Tages usw.)

Wie können diese Formeln, die als mathematische Approximationen an experimentell ermittelte Kurven aufzufassen sind, interpretiert werden?

Sie sind Ausdruck dafür, daß Röntgendosen, die in zeitlichen Abständen appliziert werden, nicht vollständig kumulieren; anders ausgedrückt: es findet eine Erholung statt. Als Beispiel ist in Abb. 3 die Kumulationskurve einer 10-tägigen Bestrahlung mit täglichen Dosen von 100 R dargestellt.

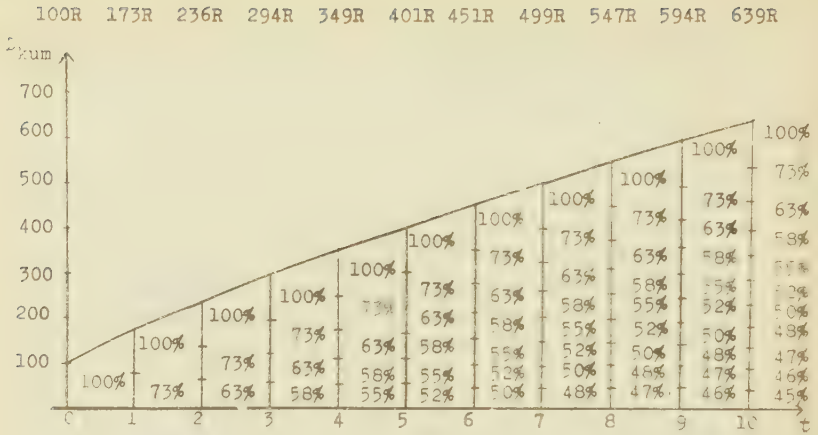


Abb. 3: Kumulationskurve einer 10-tägigen Bestrahlung mit wägl. Einzeldosen von je 100 R. Die Zahlen über der Darstellung geben die numerischen Werte der D_{Kum} des jeweiligen Tages an. Die %-Zahlen bezeichnen die Größe der einzelnen Residualdosen.

Zum Beispiel vierter Tag: Die an diesem Tag gegebene Dosis ist 100%ig wirksam (= 100 R). Die am dritten Tag gegebene Dosis ist nur noch 73%ig ($D_R = 73$ R), die am zweiten Tag gegebene Dosis 63%ig ($D_R = 63$ R) und die am ersten Tag gegebene Dosis nur noch 58%ig ($D_R = 58$ R) wirksam. Die kumulierte wirksame Dosis ist am vierten Tag also: $\sum D_R = (1,00 + 7,3 + 6,3 + 5,8) \times 100 \text{ R} = 349 \text{ R}$

Die am ersten Tag applizierte Dosis ist nur an diesem Tag 100%ig wirksam. Die effektive Dosis des zweiten Tages setzt sich aus der Dosis dieses Tages, zu 100 % wirksam, und der Dosis des ersten Tages, die nur noch zu 73 % wirksam ist, zusammen. Daraus wird ersichtlich, daß zur Berechnung der gesamten wirksamen Dosis D_{Kum} am letzten Tag der Bestrahlung die verschiedenen großen Dosisanteile der einzelnen Fraktionen summiert werden müssen (siehe Formel V). Tab. 4 gibt die wirksamen Bruchteile der Einzeldosen an. Dieses Schema wurde zur Berechnung der kumulierten Dosis bei den Fällen dieser Arbeit benützt (Seite 25).

Tab. 4: Tabelle zur Berechnung der kumulierten wirksamen Dosis

D_{kum} gültig für die Erhaltungsfunktion $\Phi(t) = (t + 1)^{0,78} - t^{0,78}$ (IV)

Tage seit Applikat.d. betr.Dosis t	effektiver Bruchteil d. betr.Dosis $\Phi(t)$	Tage seit Applikat.d. betr.Dosis t	effektiver Bruchteil d. betr.Dosis $\Phi(t)$
0	1,00	50	0,27
1	0,73	51	0,26
2	0,63	52	0,26
3	0,58	53	0,26
4	0,55	54	0,26
5	0,52	55	0,26
6	0,50	56	0,26
7	0,48	57	0,25
8	0,47	58	0,25
9	0,46	59	0,25
10	0,45	60	0,25
11	0,44	61	0,25
12	0,43	62	0,25
13	0,42	63	0,24
14	0,41	64	0,24
15	0,40	65	0,24
16	0,39	66	0,24
17	0,38	67	0,24
18	0,37	68	0,24
19	0,36	69	0,24
20	0,36	70	0,23
21	0,35	71	0,23
22	0,35	72	0,23
23	0,34	73	0,23
24	0,34	74	0,23
25	0,33	75	0,23
26	0,33	76	0,23
27	0,32	77	0,23
28	0,32	78	0,23
29	0,32	79	0,22
30	0,31	80	0,22
31	0,31	81	0,22
32	0,31	82	0,22
33	0,30	83	0,22
34	0,30	84	0,22
35	0,30	85	0,22
36	0,30	86	0,22
37	0,29	87	0,22
38	0,29	88	0,22
39	0,29	89	0,22
40	0,29	90	0,22
41	0,28	91	0,22
42	0,28	92	0,21
43	0,28	93	0,21
44	0,28	94	0,21
45	0,28	95	0,21
46	0,27	96	0,21
47	0,27	97	0,21
48	0,27	98	0,21
49	0,27	99	0,21

Der Grund dafür, daß hier eine etwas komplizierte Darstellung gegeben wurde als in der üblichen Strandqvistdarstellung, ist der, daß wir es in dieser Arbeit nicht mit dem einfachen Bestrahlungsschema zu tun haben, von dem Strandqvist ausgeht. Es war üblich, nur den Fall täglicher Fraktionierung ohne Unterbrechung bei gleichen Einzeldosen zu behandeln; darauf beruhen die üblichen Formeln. Hier geht es uns aber darum, den Einfluß der Abweichungen von diesem Bestrahlungsschema zu untersuchen. Dies macht aber eine komplizierte Darstellung notwendig, die in den einfachsten Fällen (tägliche Bestrahlung, gleiche Einzeldosen) genau dem Strandqvistansatz entspricht. Es wurden also hier keine neuen mathematischen Hypothesen eingeführt, sondern das alte Schema wurde so erweitert, daß es auch die allgemeinen Fälle umfaßt.

c) Heilungserfolge in Abhängigkeit von der kumulierten wirksamen Dosis D_{Kum} :

Von der äquivalenten Einzeitdosis D_{Kum} ausgehend, wird im folgenden die Abhängigkeit der Bestrahlungserfolge von dieser Größe untersucht.

In Abb. 4* ist an Hand des gesamten Kollektivs das Verhältnis Rezidive zu Erfolgen gegen D_{Kum} aufgetragen. Um eine bessere Übersicht zu geben, wurde die kumulierte Dosis in verschiedene Größenbereiche unterteilt. Abb. 4 a gibt die Verhältnisse nach einem Jahr, Abb. 4 b nach 2 Jahren Beobachtungszeit wieder (die numerischen Werte sind auch aus der tabellarischen Übersicht Tab. 5 am Schluß dieses Kapitels zu entnehmen).

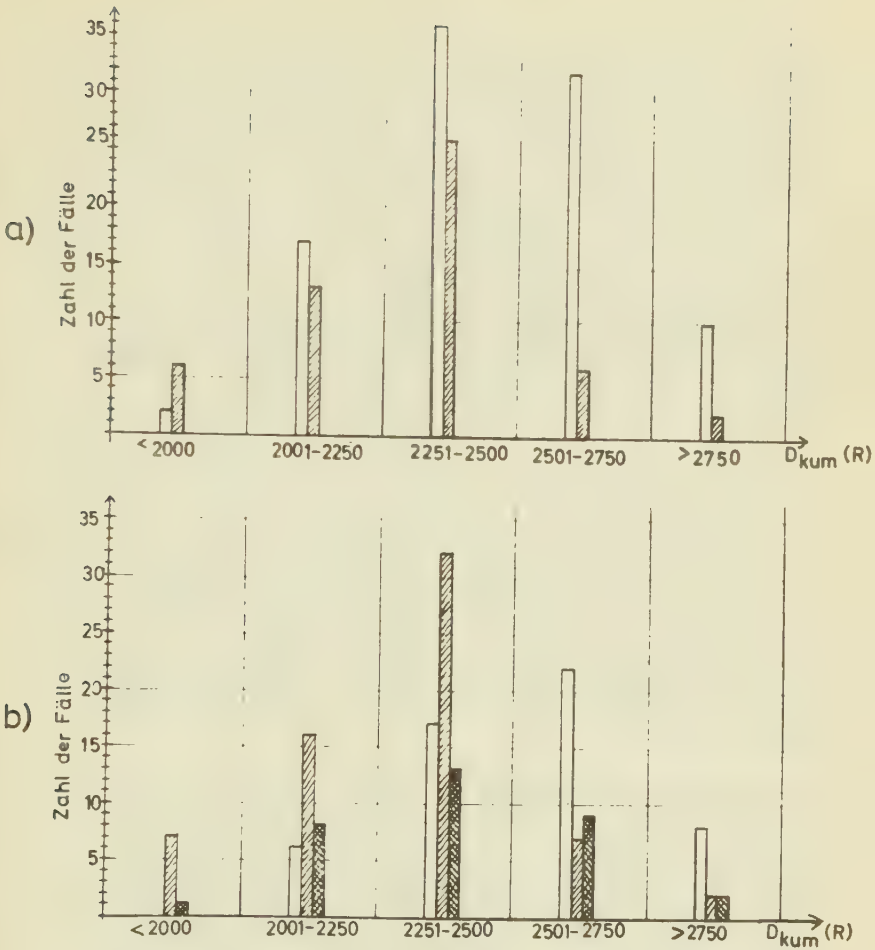


Abb. 4: Verhältnis Erfolge zu Rezidiven in Abhängigkeit von der kumulierten wirksamen Dosis D_{Kum} a) nach 1 Jahr, b) nach 2 Jahren Beobachtungszeit. Die Ordinate bezeichnet die Zahl der Fälle. Weiße Säule: Rezidivfreie Fälle, schrägschraffierte Säule: Rezidive, gekreuztschraffierte Säule: Fälle, die im 2. Jahr nicht mehr zur Beobachtung kamen.

Aus dem Diagramm kann deutlich abgeleitet werden, daß die Rezidivhäufigkeit mit steigender kumulierter wirksamer Dosis zugunsten der Erfolge abnimmt. Während nach einem Jahr Beobachtungszeit bei einer D_{Kum} unter 2000 R noch 2 Erfolge gegenüber 6 Rezidiven stehen, ist nach zweijähriger Beobachtung in diesem Dosisbereich kein einziger Erfolg mehr nachzuweisen (die Fälle, die im 2. Jahre nicht mehr beobachtet wurden, sind hier dargestellt, um beim Vergleich der Diagramme a) und b) diese Ungenauigkeit berücksichtigen zu können). Für den Bereich von 2001 bis 2250 R sind die Erfolge nach einjähriger Beobachtungszeit häufiger als die Rezidive, dieses Verhältnis ändert sich aber im 2. Jahr zuungunsten der Heilungen. Dennoch sind hier bereits 6 Erfolge gegenüber 16 Rezidiven nachweisbar. Auch im Dosisbereich 2251 bis 2500 R D_{Kum} ändert sich das Verhältnis im 2. Jahr zugunsten der Rezidive. Im nächsthöheren Bereich finden wir aber nach zweijähriger Beobachtungszeit 22 Heilungen bei 7 Rezidiven. Selbst für die Annahme, daß sämtliche 9 nicht mehr beobachteten Fälle im zweiten Jahr rezidiert wären, haben wir, verglichen mit niedrigeren Dosisbereichen, ein günstigeres Ergebnis. Im höchsten Bereich, über 2750 R D_{Kum} ist der kurative Erfolg am größten, dennoch sind auch hier 2 sichere Rezidive nachzuweisen. Die Heilungen überwiegen eindeutig, die Rezidive lassen sich offensichtlich auch bei höheren kumulierten Dosen nicht vollständig ausschalten.

Bevor dieses Ergebnis genauer für die einzelnen Tumorgruppen analysiert wird, soll noch kurz auf die Tumorstadien eingegangen werden. Wie ausführlich dargestellt, wurden nur die internationalen Tumorstadien, $T_1\text{Na}$ und $T_2\text{Na}$ (siehe auch Seite 10) in diese Arbeit aufgenommen. Wir müssen uns natürlich fragen, inwieweit dieser Stadienunterschied vernachlässigt werden darf. Es wurde deshalb nochmals das Diagramm 4 b (nach zweijähriger Beobachtung) aufgetragen, jedoch getrennt nach Tumorstadien. Abb. 5 a gibt die Verhältnisse für das Stadium $T_1\text{Na}$, Abb. 5 b für $T_2\text{Na}$ wieder (Seite 29).

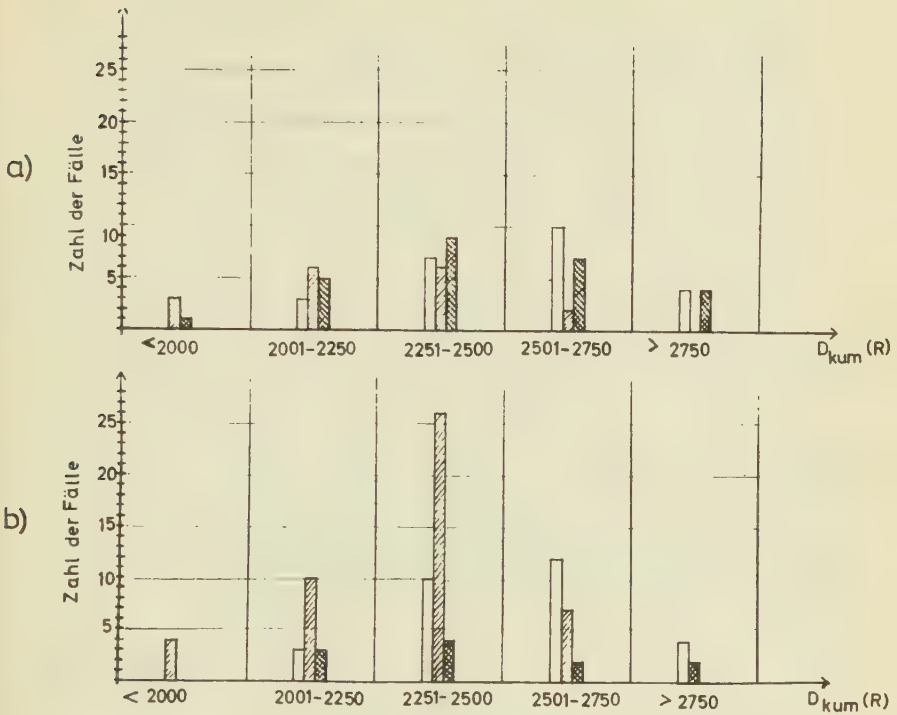


Abb. 5: a) T₁Na b) T₂Na Beobachtungszeit: zwei Jahre
Darstellung wie in Abb. 4

Auch in diesem Diagramm gilt für beide Stadien die aus der Gesamtdarstellung Abb. 4 abgeleitete Aussage: Je höher die kumulative Dosis, umso höher sind die Bestrahlungserfolge. Der Unterschied besteht lediglich in der jeweils höheren Rezidivquote des Tumorstadiums T₂Na gegenüber T₁Na. Im Bereich von wirksamen Dosen, die bei T₁Na relativ günstige Zweijahreserfolge zeigen, ist die Rezidivhäufigkeit bei T₂Na noch sehr hoch. Auch dieser Befund ist verständlich, größere Tumore haben natürlich eine

ungünstigere Prognose und Heilungen können nur bei höheren wirk-
samen Dosen erreicht werden. Es besteht aber kein grundsätzli-
cher Unterschied in der Abhängigkeit von der kumulierten effek-
tiven Dosis, wir können deshalb bei den Darstellungen für die ein-
zelnen Tumorguppen den Stadienunterschied vernachlässigen.

Das in Abb.4 wiedergegebene Bild ist durch Summation der für die
einzelnen Diagnosegruppen gefundenen Abhängigkeit von D_{Kum} ent-
standen. Die Frage, ob diese Abhängigkeit auch für die einzelnen
5 Tumorguppen (siehe Tab.2) gilt, soll an Hand einer tabellari-
schen Übersicht beurteilt werden (Tab.5). D_{Kum} wurde hier in die
gleichen Dosisbereiche eingeteilt, die im Diagramm Abb.4 einge-
führt wurden. Das Verhältnis der Erfolge zu den Rezidiven ist wie-
derum für ein- und zweijährige Beobachtungszeit dargestellt.

Diagnose- gruppen	Zahl d. Fälle	Beob. zeit	kumulierte wirksame Dosis D_{Kum} in R					Gesamt
			2000	2001- 2250	2251- 2500	2501- 2750	2750	
I. Hundber.	31	1 J. 2 J.	1 ϕ :2+ - :3+	2 ϕ :3+ - :4+ (1)	9 ϕ :8+ 6 ϕ :8+ (3)	4 ϕ :1+ 1 ϕ :1+ (3)	1 ϕ : - 1 ϕ : -	17 ϕ :14+ 8 ϕ :16+ (7)
II. Kehlkopf	28	1 J. 2 J.	-	5 ϕ :1+ 2 ϕ :1+ (3)	15 ϕ :3+ 5 ϕ :3+ (10)	4 ϕ : - 2 ϕ : - (2)	-	24 ϕ :4+ 9 ϕ :4+ (15)
III. Mamma	39	1 J. 2 J.	-	1 ϕ : - - :1+	4 ϕ : - 2 ϕ :1+ (1)	22 ϕ :2+ 18 ϕ :3+ (3)	9 ϕ :1+ 7 ϕ :1+ (2)	36 ϕ :3+ 27 ϕ :6+ (6)
IV. Blase	31	1 J. 2 J.	1 ϕ :4+ - :4+ (1)	5 ϕ :6+ 2 ϕ :7+ (2)	4 ϕ :10+ - :14+	1 ϕ : - 1 ϕ : -	-	11 ϕ :20+ 3 ϕ :25+ (3)
V. Rest-Tu.	21	1 J. 2 J.	-	4 ϕ :3+ 2 ϕ :3+ (2)	3 ϕ :6+ 3 ϕ :6+	1 ϕ :3+ 1 ϕ :3+	- :1+ - :1+	8 ϕ :13+ 6 ϕ :13+ (2)
Gesamt	150	1 J. 2 J.	2 ϕ :6+ - :7+ (1)	17 ϕ :13+ 6 ϕ :16+ (8)	36 ϕ :26+ 17 ϕ :32+ (13)	32 ϕ :6+ 22 ϕ :7+ (9)	10 ϕ :2+ 8 ϕ :2+ (2)	96 ϕ :54+ 53 ϕ :64+ (33)

Tab.5: Übersicht über die Verteilung von Erfolgen und Rezidiven bei den
einzelnen Diagnosegruppen in Abhängigkeit von der kumulierten
wirksamen Dosis D_{Kum} . Das Symbol ϕ bedeutet Rezidivfreiheit,
+ bedeutet Rezidiv. Die in Klammern geschriebenen Zahlen geben
die Fälle an, die im zweiten Jahr nicht mehr nachuntersucht wurden.

Aus dieser Übersicht (Tab. 5) geht hervor, daß auch in den einzelnen Diagnosegruppen mit zunehmender effektiver Dosis die Zahl der Heilungserfolge steigt. Bei der ersten Diagnosegruppe, den malignen Tumoren des Mundbereichs, wird diese Beziehung besonders deutlich. Für diese Gruppe wurde zur besseren Übersicht die Abhängigkeit von der wirksamen Dosis in einem ~~grafischen~~ Diagramm dargestellt.

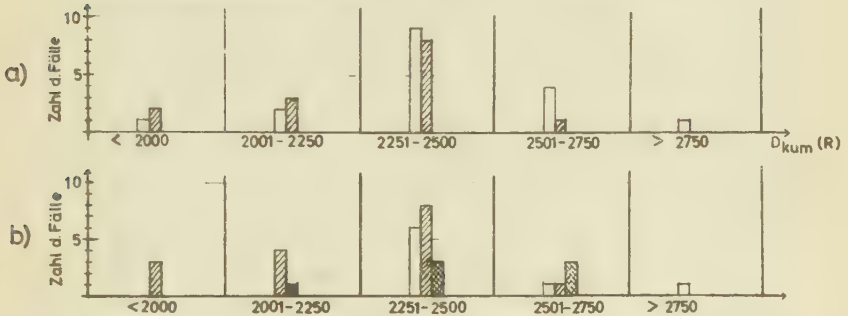


Abb. 6: Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit bzw. der Erfolge von der kumulierten wirksamen Dosis D_{kum} bei malignen Tumoren des Mundbereichs, a) nach einjähriger, b) nach zweijähriger Beobachtungszeit. Darstellung wie Abb. 4 Seite 27.

Auch bei der zweiten Tumorgruppe, nämlich den Kehlkopftumoren, erhöhen sich die Heilungschancen mit zunehmender kumulierter Dosis. Die Verhältnisse sind nach zweijähriger Beobachtung wohl deshalb nicht so eindeutig, weil von insgesamt 28 Fällen in diesem Zeitraum 15 nicht mehr zur Beobachtung kamen. Trotzdem ist bei einer Äquivalentdosis über 2500 R kein Rezidiv mehr nachweisbar.

In der dritten Gruppe (Mammatumoren) scheint die gleiche Abhängigkeit zu bestehen, obwohl man hier wegen der geringen Rezidivquote (6 gesicherte Rezidive auf 39 Fälle) mit einer Interpretation zurückhaltender sein wird. Das Gleiche gilt für

die vierte Tumorgruppe, die Blasentumoren, bei denen von 31 Fällen nach 2 Jahren nur 3 rezidivfreie Fälle gesichert werden konnten. Ebenso wie bei den Kehlkopftumoren gibt es bei einer kumulierten Dosis von mehr als 2500 R kein Rezidiv.

Die Ergebnisse der fünften Gruppe (der Tumoren, die unter der Bezeichnung "sonstige Tumoren" zusammengefaßt wurden) können nicht im Sinne einer Abhängigkeit der Heilungschancen von der kumulierten wirksamen Dosis gedeutet werden, es besteht keine Beziehung zu dieser Größe. Dies ist verständlich, da die 21 Fälle dieser Gruppe völlig verschiedenen Diagnosenummern angehören und daher, wie schon bei der Beschreibung des Kollektivs (Seite 13) erwähnt, eine Interpretation dieses Ergebnisses von vornherein fragwürdig ist.

III. Zusammenfassung und Schlußfolgerung

An Hand des Krankengutes des Instituts für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München aus den Jahren 1960 bis einschließlich 1963 wurde der Heilungserfolg bei der Strahlentherapie maligner Geschwülste in Abhängigkeit von der Dosis und ihrer zeitlichen Verteilung untersucht. Bei dem Bestreben, ein möglichst einheitliches Kollektiv zu erfassen, bei dem alle anderen Bedingungen außer denen der Dosis und Bestrahlungsdauer weitgehend übereinstimmen, konnten nur 5 % der Fälle aus diesen Jahren ausgewertet werden. Diese 150 Fälle umfaßten Tumoren des Mundbereichs (Zunge, Mundboden, Nasenrachenraum, Rachenring, Hypopharynx), des Kehlkopfes, der Brustdrüse, der Blase und eine gemischte Gruppe von Tumoren verschiedener Lokalisation (Speiseröhre, Rektum, Haut, Knochen, Bindegewebe). Im allgemeinen sieht der Standardbestrahlungsplan, von dem in besonderen Fällen abgewichen wird, eine Gesamtdosis von 6000 R vor, die innerhalb von 26 bis 54 Tagen mit Einzeldosen von

150 - 300 R verabreicht wird.

Die radiologische Erfahrung ließ erwarten, daß die Erfolgsaussichten, die Heilungschancen, geringer sind, wenn entweder die Dosis nicht erreicht wird oder die übliche Bestrahlungszeit überschritten wurde. Unsere Untersuchung ging von dem Konzept Strandqvists aus, der gezeigt hatte, daß die kurative Dosis eine charakteristische Funktion der Bestrahlungszeit ist. Aus dieser Strandqvistfunktion, die zunächst nur für den Fall täglicher Bestrahlungen mit variiertem Gesamtbestrahlungszeit und entsprechender Variation der Einzeldosis bestätigt ist, sollte auf Grund theoretischer Überlegungen eine generelle Regel abgeleitet werden können für die Höhe der notwendigen Gesamtdosis bei beliebiger zeitlicher Verteilung. Es wurde dabei davon ausgegangen, daß die Strandqvistgerade und der in ihr enthaltene Zeitfaktor Ausdruck einer Erholungsfunktion des malignen Gewebes ist, oder anders ausgedrückt, daß die Wirksamkeit jeder Einzeldosis mit der Zeit nach einer aus der Neigung der Strandqvistgeraden ableitbaren Konstanten abklingt. Dies führt zum Begriff der kumulierten wirksamen Dosis (D_{Kum}), die bei beliebiger zeitlicher Verteilung bei Bestrahlungsende erreicht wird.

Ordnet man die 2-Jahresheilungen und die Rezidive unseres Kollektivs nach der tatsächlich verabreichten Dosis und der Gesamtbestrahlungszeit in einem Diagramm (Abb. 2, Seite 18), so ergibt sich eine Gerade der geringsten Vermengung von Rezidiven und Heilungen, die annähernd dem Verlauf einer Strandqvistkurve entspricht. Da Verlängerungen der Bestrahlungszeit in unseren Fällen meist durch Unterbrechung des normalen Bestrahlungsplans zustande kamen, ist damit gezeigt, daß die Strandqvistregel nicht nur auf den Fall täglicher Bestrahlungen begrenzt ist, sondern innerhalb gewisser Grenzen für beliebige Variationen der zeitlichen Applikation anwendbar ist. Somit erscheint es notwendig, die therapeutischen Resultate nach

der jeweiligen kumulierten wirksamen Dosis D_{Kum} zu ordnen. Dabei zeigt es sich, daß sowohl die Einjahres- als auch die Zweijahres-Heilungen mit steigender D_{Kum} zunehmen (Abb. 4, Seite 27), am deutlichsten bei den Tumoren des Mundbereichs (Abb. 6). Das Gesamtergebnis ist in Abb. 7 zusammengefaßt.

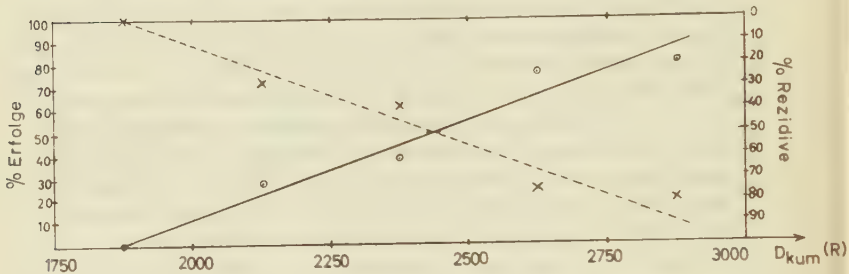


Abb. 7: Verlauf der Heilungs- (durchgezogene Linie) und Rezidivhäufigkeitskurve (gestrichelte Linie) des Gesamtkollektivs bei verschiedener kumulierter wirksamer Dosis D_{Kum} . Beobachtungszeit: 2 Jahre.

Die aus jeweils 5 Punkten, nämlich den Rezidivquoten innerhalb der einzelnen Dosisgruppen konstruierten Geraden können selbstverständlich nur als grobe Näherung betrachtet werden. Trotzdem veranschaulicht die Darstellung noch einmal deutlich die Zunahme der Erfolge bei steigender wirksamer Dosis. Sie zeigt auch, daß nur bei Fällen, denen eine effektive Dosis von etwa 2500 R und mehr appliziert wurde, mit einer Erfolgsquote von über 50 % zu rechnen ist.

Es ist allerdings zu prüfen, ob das Strandqvistschema mit einem Winkelkoeffizienten der Geraden von $n = 0,22$ tatsächlich für alle Tumoren Gültigkeit hat. Eine Reihe von Untersuchern (z.B. De Moor et al, 1961; Du Sault, 1956) sprechen dafür, daß

für einzelne Tumoren verschiedene Winkelkoeffizienten gelten. Trotz dieser möglichen Ungenauigkeit konnte die Heilungshängigkeit von der kumulierten wirksamen Dosis eindeutig nachgewiesen werden.

Wir sind uns bewußt, daß auch noch sonstige Unsicherheiten in dieser vorläufigen Studie enthalten sind, die durch umfangreichere statistische Erhebungen verringert werden müssen. Trotzdem glauben wir, bereits gewisse Vorschläge für die Praxis der Strahlentherapie machen zu können. Ist für eine Tumor-Klasse oder für einen Einzelfall die optimale Gesamtdosis bei einer bestimmten Gesamtbestrahlungszeit empirisch festgelegt, so läßt sich die entsprechende kumulierte wirksame Dosis berechnen. Sie liegt z.B. für eine Herddosis von 6000 R verabreicht in 20 Sitzungen innerhalb 42 Tagen bei 2500 R D_{Kum} . Bei jeder anderen zeitlichen Verteilung sollte nach Möglichkeit die gleiche oder eine höhere effektive Dosis erreicht werden. Unterbrechungen eines festgesetzten Bestrahlungsplanes sollten vermieden werden; treten sie aus irgendwelchen Gründen ein, so sollte durch entsprechende Erhöhung der physikalischen Gesamtdosis die effektive Dosis soweit wie möglich aufgefüllt werden. Im Prinzip ist diese Forderung den Strahlentherapeuten bewußt. Ein Schema, nach dem die Zusatzdosis berechnet werden kann, fehlte bisher. Unser Berechnungsvorschlag leitet sich ohne weitere zusätzliche Hypothese aus der Strandqvist-funktion ab, gilt aber zunächst natürlich nur für den Bereich variierter Gesamtbestrahlungszeiten, in denen sie empirisch belegt ist. Die vorgeschlagene Berechnung der effektiven Dosis wird den Strahlentherapeuten Anhaltspunkte geben können; im Einzelfall entscheidet dann die Beobachtung des Patienten darüber, wieweit eine Auffüllung der effektiven Dosis D_{Kum} möglich ist.

Eine Besonderheit bedarf noch der Erwähnung. Nach dem vorgeschlagenen Berechnungsschema der kumulierten wirksamen Dosis

sollten sich Unterbrechungen des Bestrahlungsplanes bei festgehaltener Standarddosis umso ungünstiger auswirken, je später sie innerhalb der Gesamtbestrahlungszeit liegen. Ob das wirklich der Fall ist, läßt sich an unserem Material nicht prüfen. Manche therapeutischen Erfahrungen und Tierexperimente (Du Sault) sprechen eher dafür, daß Unterbrechungen am Anfang einer Bestrahlungsserie nachteiliger sind. Zu erwarten ist ein solcher Effekt, wenn die Intervalle so groß sind, daß die anbestrahlten Tumoren in dieser Zeit beträchtlich nachwachsen können. Am Anfang einer Bestrahlungsserie, wenn ein erheblicher Teil des Tumorgewebes seine reproduktive Fähigkeit noch bewahrt hat, kann eine längere Unterbrechung die Wirkung der vorhergegangenen Bestrahlung sehr rasch vermindern oder sogar aufheben. Dieser Effekt ist vor allem bei schnell wachsenden Geschwülsten zu erwarten, wie bei den Tiertumoren von Du Sault. Nach Oeser, Krokowski und Gerstenberg betragen jedoch die Verdoppelungszeiten der meisten menschlichen malignen Neubildungen Monate und Jahre. Dabei werden sich Unterbrechungen von Tagen oder Wochen kaum auswirken. Dennoch wird es notwendig sein, die Wachstumstendenz jedes Tumors zu berücksichtigen, die Abweichungen von den nach unserem Schema errechneten kumulierten wirksamen Dosen erforderlich machen können.

Diese Studie stellt einen ersten Versuch dar, die Richtigkeit theoretischer Vorstellungen über den Zeitfaktor in der Strahlentherapie an Hand eines möglichst homogenen Patientengutes zu überprüfen. Ihre wesentliche Aufgabe war es, ein Auswertungsverfahren zu entwickeln, das nunmehr für dringend notwendige größere statistische Erhebungen angewandt werden kann.

IV. Literaturverzeichnis

- Andrews, R.: Radiation therapy: A general study
Am. J. Roentgenol. 77, 531 - 539 (1957)
- Andrews, R.: Dose-time relationship in cancer radiotherapy
Am. J. Roentgenol. 23, 56 - 74 (1965)
- Andrews, R. und Moody, J.: The time-dose relationship in radiotherapy
Am. J. Roentgenol. 75, 590 - 596 (1956)
- Andrews, R., Rubin, P. und Swain, R.: The dose-time relationship in radiotherapy. High dose, prolonged time, large volume radiation therapy; the limits of tolerance
Am. J. Roentgenol. 78, 64 - 73 (1958)
- Barth, G., Böhmer, D., Wachsmann, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pausendauer bei Strahlentherapie bösartiger Tumore
Strahlenther. 109, 599 - 608 (1959)
- Berven, E.: Die Strahlenbehandlung des Mammarkarzinoms
Fortschr.a.d.Geb.d.Röntgenstr., Sonderbd. 75
Thieme Stuttgart (1951): 10 - 25
- Borak, J.: Die biologischen Grundlagen der fraktionierten Bestrahlung bösartiger Geschwülste
Strahlenther. 61, 63 - 83 (1938)
- Chacul, H., Wachsmann, F. und Rosenberger, H.: Über den Einfluß der Protrahierung in der Strahlentherapie
Strahlenther. 76, 224 - 259 (1947)
- Cohen, L.: Clinical radiation dosage
Brit. J. Radiology 22, 160 - 163, 706 - 713 (1949)
- Cohen, L.: Radiotherapy in breast cancer. Dose-time in relationship. Theoretical considerations.
Brit. J. Radiology 25, 636 - 642 (1952)
- Coutard, H.: Zusammenfassung der Grundlagen der röntgentherapeutischen Technik der tiefegelegenen Krebse
Strahlenther. 37, 50 - 58 (1930)
- Coutard, H.: Über die Röntgentherapie der Pharynxkarzinome
Strahlenther. 52, 1 - 10 (1935)
- De Moor, N., Durbach, D., Levin, J., Cohen, L.: Radiation therapy in breast cancer: optimal combination of technical factors, analysis of five-year results
Radiology 77, 35 - 52 (1961)

- Du Mesnil de Rochemont, R.: Lehrbuch der Strahlenheilkunde
F. Enke-Stuttgart (1958)
- Du Sault, L.: The time-dose relationship
Am. J. Roentgenol. 75, 597 - 606 (1956)
- Du Sault, L.: The influence of the time factor on the dose-response curve
Am. J. Roentgenol. 87, 567 - 573 (1962)
- Fleming, J., Wiernik, G.: Influence of fractionation on clinical response and dosage in radiotherapy
Nature (London) 199, 924 - 925 (1963)
- Fowler, J.: The estimation of total dose for different numbers of fractions in radiotherapy
Brit. J. Radiology 38, 365 - 368 (1965)
- Freund, L.: Zur Geschichte der Schwachbestrahlung
Strahlenther. 25, 593 - 596 (1927)
- Freund, L.: Zur Geschichte der Schwachbestrahlung
Strahlenther. 27, 389 - 392 (1928)
- Friedman, M. und Pearlman, A.: Time-dose relationship in irradiation of recurrent cancer of the breast
Am. J. Roentgenol. 73, 986 - 998 (1955)
- Friedrich, W. und Kræenig, S.: Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie
Strahlenther. 3, Sonderband
Urban und Schwarzenberg-Berlin (1918)
- Gerstenberg, E.: Die Wachstumsrate maligner Tumoren
Mü. Med. Wschr. 106, 670 - 674 (1964)
- Holthusen, H.: Zur Geschichte der Langzeitbestrahlung
Strahlenther. 41, 435 - 449 (1931)
- Holthusen, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen
Strahlenther. 46, 273 - 288 (1933)
- Holthusen, H.: Über den gegenwärtigen Stand der Strahlentherapie bösartiger Geschwülste
Strahlenther. 48, 15 - 30 (1933)
- Holthusen, H. und Hamann, H.: Grundlagen und Praxis der Röntgenstrahlendosierung
Thieme-Stuttgart (1933)
- Holz knecht, G.: Forensische Beurteilung der sogenannten Röntgenverbrennungen
Fortschr. a.d. Geb.d.Röntgenstr. 6, 145 - 168, 177 - 184 (1903)

- Holz knecht, G.: Zur Geschichte der Schwachbestrahlung
Strahlenther. 26, 654 - 656 (1927)
- Hug, O.: Strahlenbiologische Beiträge zum Problem des
Zeitfaktors in der Therapie
XI. Int.Kongress f. Radiologie, Rom 1965
- Hug, O.; Kellerer, A. und Zuppinger, A.: Der Zeitfaktor
in: Handb.d.med.Radiologie Bd. II/1
Herausg. O.Olsson, F.Stnzad,H.Vierten,A.Zuppinger
Springer-Heidelberg (1966), 271 - 354
- Janker, R. und Roßmann, K.: Einfluß der Fraktionierung
in: Grundriss der Röntgentherapie
Springer-Berlin (1958), 166
- Kaae, S.: Radiotherapy in cancer of the breast
Acta radiol. (Stockholm), Suppl. 98 (1952)
- Keller, F.: Klinische und experimentelle Beobachtungen zur
Frage der fraktionierten Bestrahlung des Karzinoms
Strahlenther. 47, 636 - 645 (1933)
- Kepp, R. und Seyfarth, L.: Die Beeinflussung der Hautreaktion
durch längere Bestrahlungspausen bei fraktionier-
ter Röntgenbestrahlung
Strahlenther: 76, 573 - 583 (1947)
- Kirchhof, H. und Kebling, W.: Experimenteller Beitrag zum
Zeitfaktorproblem
Strahlenther. 60, 444 - 465 (1937)
- Lenz, M.: Tumor dosage and results in roentgentherapy of
cancer of the breast
Am. J. Roentgenol. 56, 67 - 74 (1946)
- Liechti, A.: Über den Zeitfaktor der biologischen Strahlen-
wirkung
Strahlenther. 33, 1 - 54 (1929)
- Mac Comb, W. und Quimby, E.: The rate of recovery of human skin
from effects of hard or soft roentgen-rays or
gamma rays
Radiology 27, 196 - 207 (1936)
- Mc Whirther, R.: Radiosensitivity relation to the time intensity
factor
Brit. J. Radiology 2, 287 - 299 (1936)
- Oeser, H., Krokowski, E., Gerstenberg, E.: Die Bedeutung der
Verdoppelungszeit von Tumoren für die Krebsbe-
kämpfung
Mü.Med.Wschr. 106, 675 - 679

- Regaud, C., Ferroux, R.: Über den Einfluß des Zeitfaktors auf die Sterilisation des normalen und des neoplastischen Zellwachstums durch die Radiotherapie
Strahlenther. 31, 495 - 508 (1929)
- Reisner, A.: Untersuchungen über die Veränderung der Hauttoleranz bei verschiedener Unterteilung der Strahlendosis
Strahlenther. 45, 293 - 307 (1932)
- Sambrock, D., Thackray, A. und Woodyatt, P.: Comparative study of radiotherapy techniques
Brit. J. Cancer 4, 63 - 76 (1950)
- Schwarz, G.: Zur Kenntnis der Röntgenreaktion an der Haut
Strahlenther. 18, 483 - 485, 845 - 848 (1924)
- Schwarz, G.: Die fortgesetzte Kleindosis und deren biologische Begründung
Strahlenther. 19, 325 - 332 (1925)
- Seitz, L. und Wintz, H.: Unsere Methode der Röntgentherapie und ihre Erfolge
Strahlenther. Sonderbd. 5
Urban und Schwarzenberg - Berlin (1920)
- Strandqvist, M.: Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung
Acta radiol. (Stockholm), Suppl. 60 (1944)
- Wintz, H.: Untersuchungen über den Zeitfaktor
Strahlenther. 42, 591 - 598 (1931)
- Witte, E.: Dosierung nach biologischem Maß
Strahlenther. 72, 177 - 194 (1943)
- Zuppinger, A.: Die Strahlenbehandlung der Larynx- und Pharynx-tumoren
Strahlenther. 78, 481 - 500 (1949)

Lebenslauf

Am 6. April 1941 wurde ich in München geboren, wo ich auch meine frühe Kindheit verbrachte. 1946 übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Landsberg a. Lech, wo ich im Herbst 1947 in die Volksschule kam. 1951 trat ich in das Landsberger Realgymnasium ein, wo ich im Herbst 1960 mein Abitur ablegte. Im November 1960 begann ich mein Medizinstudium an der Universität München, bestand hier 1961 das Vorphysikum und 1963 das Physikum. Nach 12-semesterigem Studium legte ich im Herbst 1966 mein Staatsexamen ab.

